

p-NITROCHLORO BENZENE (2)

역 연세대의대 김 치 년

CAS number: 100-00-5

동의어: p-Nitrochlorobenzene;

PCNB; PNCB

분자식: $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$

TLV-TWA, 0.1 ppm (0.64 mg/m³);

피부; A3

동물실험 연구

아만성

위관영양법으로 PNCB를 흰쥐 암수에게 매일 0, 3, 10, 30 mg/kg/day의 용량으로 90일간 투여하였다²⁾. 모든 투여군에서 메트헤모글로빈이 증가하였고 헤모글로빈, 적혈구 용적율, 적혈구수 그리고 요중 빌리노겐 수준은 낮아지는 것이 관찰되었다. 절대적인 비장 무게의 증가는 중간과 고용량 투여군에서만 나타났으며 비장의 무게가 상대적으로 증가한 경우는 모든 투여군에서 나타났다. 비장의 전체적인 변화와 현미경학적 변화도 모든 투여용량에서 나타났다. 중간과 고용량 투여군에서의 신장과 간의 현미경학적 변화는 혈철증과 간에서는 가끔 수질외의 조혈이 나타났다. 골수의 과증식과 고환의 아트로피는 고농도에서만 발견되었다²⁾.

만성 / 발암성

PNCB를 흰쥐 암수 각각 60마리씩 위장관을 통하여 0, 0.1, 0.7, 5 mg/kg/day로 2년간을 투여하였다. 혈중 메트헤모글로빈의 증가는 0.7과 5 mg/kg/day 투여군에서 발견되었다. 고용량 투여군에서는 빈혈증상이 약하게 나타났고 중간 투여용량에서는 빈혈이 일부만 관찰되었다. PNCB 투여와 관련된 현미경학적 변화는 비장의 세망조직 세포에서 갈색의 색소가 축적되는 것이 고용량 투여군에서 나타났다. PNCB 투여와 관련된 암 발생 증가는 관찰되지 않았다²⁾.

Weisburger 등⁶⁾은 PNCB를 흰쥐와 생쥐에게 2년간 섭취시켰다. 발암에 대한 결과는 명확하게 밝혀지지 않았다. 수컷 흰쥐에서는 암이 발생되지 않았지만 고용량으로 섭취시킨 생쥐 암수에서는 혈관에서 암이 증가하였으며 적은 용량으로 섭취한 수컷 생쥐에서는 간에 암 발생이 증가하는 것이 관찰되었다.

번식 / 성장

PNCB를 임신한 흰쥐에게 0, 5, 15, 45 mg/kg/day 용량으로 6일에서 19일간을 임신기간에 위관영양법으로 투여하였다⁷⁾. 45 mg/kg/day 투여군의 어미에게 나타난 독성으로는 체중감소와 비장 무게 증가가 있었으며 태아독성과 치명적인

콜 증식이 나타났다. 15 mg/kg 투여에서도 유사하게 어미의 독성이 조사되었으나 태아독성이나 기형에 관한 반응은 없었다. 5 mg/kg 투여에서는 단지 어미의 비장무게가 약간 증가하는 현상만 있었다. 임신한 토끼에게 PNCB를 위관영양법으로 0, 5, 15 mg/kg/day 용량으로 임신기간 7일에서 19일간 투여한 결과 기형발생과 태아독성은 없었다. 투여 용량 15 mg/kg/day 이하에서는 어미의 독성이 나타나지 않았다⁷⁾.

번식에 관련된 연구에서 PNCB를 위관영양법으로 흰쥐 암수에게 0, 0.1, 0.7, 5 mg/kg/day 용량으로 교배전, 교배시, 임신기간 그리고 수유기간 동안 2세대에 걸쳐 투여하였다. 중간 및 고용량 투여에서는 교배 지수가 약간 감소되었다²⁾.

유전독성연구

PNCB는 Salmonella strain assay; in vitro L5178y TK 생쥐의 lymphoma세포 돌연변이 assay; in vitro Chinese hamster 난소세포의 돌연변이 assay 등에서 돌연변이성 또는 유전독성이 가능한 것으로 평가되었다.

Cesarone 등⁸⁾은 PNCB를 처리한 간세포의 배양에서 DNA 손상이 나타났다고 보고하였으며 Cesarone 등⁹⁾의 다른 연구에서는 흰쥐에게 PNCB를 30에서 1000 mg/kg을 일회 투여한 경우 간, 신장, 뇌세포의 DNA 손상이 있었다고 발표하였다.

약물동력학/대사연구

흰쥐 수컷에게 PNCB를 약 200 mg/kg의 용량으로 1회 경구투여 한 후 72시간 내에 PNCB 또는 PNCB 대사물질들이 생체 내에서 95.5 %가 제거되었다. 소변으로 배설되는 주요 대사물질들은 glucuronide나 sulfate와 포합체를 형성한 nitrochlorophenol과 N-acetylcysteine과 포합체를 이

룬 nitrobenzene이다. 소량으로 배설된 대사물질은 aminochlorophenol과 n-acetyl화가 된 aminochlorophenol이다²⁾. PNCB를 토끼에게 경구투여 한 경우 para-chloroaniline도 요중 대사물질로 검출되었다¹⁰⁾.

p-Nitorchlorobenzene에 대한 생물학적 노출지표 (BEI)는 BEI dicumentation에 권고하였다.

사람에 대한 연구

PNCB가 폐나 피부를 통하여 사람에게 흡수되는 경우 메트헤모글로빈혈이 증가하였다. Saita와 Mored¹¹⁾는 PNCB가 약 50 kg이 옆질러진 장소를 청소한 근로자들이 다음날 아침에 청색증과 두통을 호소한 것을 보고하였다. Renshaw와 Ashcroft¹²⁾은 PNCB를 생산하기 위하여 chlorobenzene을 질소화하는 과정에서 PNCB에 노출된 근로자 4명이 병원을 방문한 사례를 보고하였다. 이들은 PNCB에 2일에서 4일간 노출되었으며 모두가 청색증과 두통, 허약함의 증세가 있었다.

Pacseri 등¹³⁾은 PNCB의 평균 노출농도가 8.6, 19.6, 22.3 mg/m³인 경우와 nitrophenetole과 PNCB가 혼합되어 3.6 mg/m³으로 노출된 근로자들의 건강에 대한 영향을 평가하였다. 3.6 mg/m³으로 노출된 근로자들은 메트헤모글로빈, heinz body, 두통 등이 나타났지만 만성적인 독성작용은 없었다. 저자들은 피부를 통한 흡수에 관한 고찰이 없어 정확한 증상 원인은 결론내리지 못했다.

TLV 권고

PNCB에 노출된 동물이나 사람의 보고들에서 나타난 가장 확실한 노출지표는 메트헤모글로빈의 증가이다^{2,3,5,11,12)}. 흰쥐를 대상으로 PNCB를 반복적으로 투여한 연구의 결과를 외삽한 결과 메트헤모글로빈 형성의 증가가 없는 농도는 0.15

ppm(0.97 mg/m³)으로 평가되었다. 따라서 PNCB의 TLV를 0.1 ppm(0.64 mg/m³)으로 “피부” 경고 주석과 함께 권고하였다. 생쥐에게 PNCB를 섭취시킨 연구에서 암수 모두 고농도에서 혈관 종양이 나타났으며 저농도에 노출된 수컷 생쥐는 간 종양이 증가하는 것으로 조사되었다. 따라서 발암성은 A3으로 권고하였다. TLV-STEL은 유용한 자료가 충분하지 않아 권고하지 않았다. 독자들은 8시간-TWA가 노출기준 이하라고 하여도 TLV-TWA를 상회하는 노출에 대한 안내와 관리를 위하여 최근의 “Documentation of the TLVs and BEIs”의 화학물질의 TLV편의 서론부분의 내용을 이해할 수 있어야 한다.

TLV 역사

- 1964 : TLV-TWA를 1 mg/m³으로 제안
- 1965 : “피부” 경고 주석 제안
- 1966-1984 : TLV-TWA를 1 mg/m³으로 권고
- 1966-현재 : “피부” 경고 주석 권고
- 1976-1984 : TLV-STEL을 2 mg/m³으로 권고
- 1981 : TLV-TWA를 0.5 ppm(3 mg/m³)으로 제안
- 1985-1987 : TLV-TWA를 0.5 ppm으로 권고
- 1986 : TLV-TWA를 0.1 ppm으로 제안
- 1988-현재 : TLV-TWA를 0.1 ppm으로 권고
- 1995 : 동물발암성물질(A3)로 제안
- 1996-현재 : TLV-TWA를 0.1 ppm, “피부”, A3로 권고

참고문헌

1. Merck & Co., Inc.: p-Nitrobenzene. In: The Merck Index, 12th edition on CD-ROM, Version 12.1, S. Budavari, M. O'Neil, A. Smith, et al., Eds, Chapman & Hall, New York(1996)
2. Nair, R.S.: Letter to T.R. Torkelson, TLV

Committee(April 3, 1986)

3. Kubota, J.: Report No. 56, Institute for Science and Labor, Tokto(July 1960)
4. Rusakov, N.V.; korotkova, G.I.; Bikbulatov, V.S.: Experimental Study of Allergenic Action of o- and p-Nitrochlorbenzol. Gog. Saint. 3:13-16(1973)
5. Nair, R.S.; et al.: Subchronic Inhalation Toxicity of p-Nitroaniline and p-Nitrochlorobenzene in Rats. Fund. Appl. Toxicol. 6(4): 618-627(1986)
6. Weisberger, E.K.; Russfield, A.B.; Homburger, F.; et al.: Testing of Twenty-One Environmental Aromatic Amines or Derivatives for Long-Term Toxicity or Carcinogenicity. J. Environ. Pathol. Toxicol. 2:325-356(1978)
7. Nair, R.S.; Johannsen, F.R.; Schroeder, R.E.: Evaluation of Teratogenic Potential of para-Nitroaniline and para-Nitrochlorobenzene in Rats and Rabbits.
8. Cesarone, C.F.; Fugassa, E.; Gallo, G.; et al.: Influence of the Culture Time on DNA Damage and Repair in Isolated Rat Hepatocytes Exposed to Nitrochlorobenzene Derivatives. Mutat. Res. 131:215-222(1984).
9. Cesarone, C.F.; Bolognesi, C.; Santi, L.:DNA Damage Induced in vivo in Various Tissues by Nitrochlorobenzene Derivatives. Mutat. Res. 16:239-246(1983)
10. Bray, E .T; James, S,P; Thorpe, W. V.: The Metabolism of the Monochloronitrobenzenes in the Rabbit. Biochem. J. 64:38-44(1956)
11. Saita, G.;Moreo, L.:Free Erythrocyte Porphyrins, Coproporphyrins and Sideremia in a Case of Sulfohemoglobinemia Due to Acute Nitrochlorobenzol Poisoning. Med. Lav. 49:494-503(1958).
12. Renshaw, A.; Ashcroft, G.V.: Four Cases of Poisoning by Mononitrochlorobenzene and One by Aceticanide the Toxic Symptoms Produced. J. Ind. Hyg. 8:67-73(1926)
13. Pacseri, I.; Magos, L.; Batskor, Ia.: Threshold and Toxic Limits of Some Amino and Nitro Compounds. Arch. Ind. Health 18:1-8(1958)In: Toxicity of Nitroaromatic Compounds, pp. 61-85. D.E. Rickert, ED. Hemisphere Publishing Corporation, New York (1985) 